

乳腺癌免疫治疗生物标志物的研究进展

张翠颖, 宋 英

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: 免疫检查点抑制剂作为研究的热点已被应用于多种实体瘤中, 然而, 研究发现部分肿瘤对免疫抑制剂不敏感, 同时接受免疫治疗的患者也会出现特殊的、致命的不良反应。研究发现 PD-L1、肿瘤突变负荷、微卫星不稳定性以及肿瘤细胞浸润可以预测乳腺癌免疫治疗的反应、评估治疗疗效与预后。骨髓源性抑制细胞、循环肿瘤 DNA 和 LAG3 也表现出作为预测标志物的潜力。全文对乳腺癌免疫治疗相关预测生物标志物的最新研究进展作一综述。

关键词: 免疫治疗; 生物标志物; 免疫检查点抑制剂; 乳腺癌

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)11-0916-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.11.B005

Research Advances on Biomarkers for Immunotherapy of Breast Cancer

ZHANG Cui-ying, SONG Ying

(The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Immune checkpoint inhibitors(ICIs) have been applied to a variety of solid tumors, however, not all types of malignant tumors are sensitive to immunosuppressants, and ICIs therapy may cause serious, even fatal adverse reactions. Studies have shown that PD-L1, tumor mutation burden, microsatellite instability and TILs can be used to predict the response to immunotherapy and evaluate the prognosis of breast cancer patients. Meanwhile, MDSCs, ctDNA and LAG3 and other molecules also have shown a potential role for predicting efficacy of immunotherapy. This article reviews the latest research progress of biomarkers related to the prediction of immunotherapy for breast cancer.

Subject words: immunotherapy; biomarkers; immune checkpoint inhibitors; breast cancer

免疫治疗作为癌症治疗的新兴领域, 目前已有免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs)、肿瘤疫苗、过继疗法等应用于多种实体瘤, 给许多晚期癌症患者带来了新的治疗希望, 生物标志物可以预测免疫治疗的反应, 评估免疫治疗的疗效, 甚至与治疗后疾病的预后有关。目前研究最多的是 ICIs, 常用的有细胞程序性死亡受体-1(programmed death-1 receptor, PD-1)、程序性死亡配体-1 (programmed death-1 ligand 1, PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 的单克隆抗体。PD-1 通过与其配体 PD-L1 结合抑制 T 细胞功能, CTLA-4 是一种 T 细胞功能抑制剂, 可以与其配体 (如 CD80 和 CD86) 相互作用, 这两种途径都可以抑制免疫系统的抗肿瘤作用, ICIs 通过

阻断 CTLA-4 或 PD-1/PD-L1 相互作用, 从而增强 T 细胞激活和增殖, 并引发抗肿瘤反应^[1]。

1 相关预测生物标志物

1.1 PD-L1

PD-L1 是一种细胞表面糖蛋白, 通过与其受体 PD-1 结合相互作用, 向 T 淋巴细胞传递抑制信号, 这种特异性结合导致细胞因子产生减少, 从而保护肿瘤细胞不被消灭, 形成了肿瘤细胞免疫逃逸机制^[2]。PD-L1 在乳腺癌中的表达随着分期和分子亚型不同而变化, 在三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 中表达最高, 其次是表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性亚型, 晚期转移性乳腺癌表达比早期较低^[3]。

目前关于激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性

通信作者: 宋 英, E-mail: songying750917@163.com

收稿日期: 2022-06-23; 修回日期: 2022-08-03

和 HER2 阴性乳腺癌的研究较少,但在 KEYNOTE-028 试验中,25 例 ER 阳性、HER2 阴性晚期 PD-L1 阳性的乳腺癌患者接受 Pembrolizumab 单药治疗,结果显示,客观缓解率(objective response rate,ORR)为 12%,临床受益率为 20%^[4]。在 HER2 阳性乳腺癌中,Ⅱ期 KATE2 试验评估了 202 例局部晚期或转移性乳腺癌患者,随访后发现,在 PD-L1 阳性患者中,Atezolizumab+恩美曲妥珠单抗(ado-trastuzumab emtansine,TDM-1)组的 1 年总生存期(overall survival,OS)更高(94.3% vs 87.9%)^[5]。相应的,在 I b/Ⅱ期 PANACEA 试验中,HER2 阳性晚期乳腺癌患者进行 Pembrolizumab 联合曲妥珠单抗治疗,PD-L1 阳性患者也显示出更高的应答率^[6]。虽然有关上述 2 个亚型的乳腺癌研究较少,PD-L1 阳性仍表现出对免疫治疗有更高的应答率及更好的 OS。

研究认为,在 PD-L1 表达较高的 TNBC 中,PD-L1 表达与其他免疫系统调节因子的表达呈正相关,例如吡啶胺 2,3-双加氧酶 1、CTLA-4 以及乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1,BRCA1)基因突变等^[7],这可能是 PD-L1 阳性患者治疗后具有更强的抗肿瘤免疫反应,OS 优于 PD-L1 阴性亚组的原因^[8]。Ⅲ期 IMpassion130 临床试验中纳入 902 例转移性 TNBC 患者,通过在白蛋白紫杉醇中添加 Atezolizumab 研究总患者和 PD-L1 阳性患者的 OS 和无进展生存期(progression free survival,PFS)。PD-L1 阳性患者的 OS 改善具有临床意义(25.4 个月 vs 17.9 个月)^[9]。KEYNOTE-355 研究在各种化疗方案中添加 Pembrolizumab,显示 Pembrolizumab 组的 PFS 更长(7.6 个月 vs 5.6 个月)^[10]。研究还发现,IMpassion 031 和 KEYNOTE-522 试验采用了不同的 PD-L1 分析,但两项研究均表明接受免疫治疗的患者无论 PD-L1 状态如何,病理完全缓解(pathologic complete response,PCR)率都较高;而在 IMpassion 130 和 KEYNOTE-355 试验均显示,尽管使用了不同的分析,PD-L1 状态能预测免疫治疗的反应^[11]。对于这种结果可能解释为:首先考虑到更多病例在疾病的早期,因此可以产生新的肿瘤抗原;此外由于癌症的局限性,宿主免疫系统可能更强^[12]。

因此,化疗联合免疫治疗可以成为早期 TNBC 以及 PD-L1 阳性 TNBC 患者的治疗策略,尤其是在 PD-L1 表达阳性的转移患者中,免疫检查点抑制剂

加化疗是重要的治疗选择。

PD-L1 也存在局限性。首先,不同的检测方法会产生不同的截断值来定义 PD-L1 阳性。目前已出现各种 PD-L1 表达的评估方法:SP142、SP263、28-82、22C3、E1L3N、73-10、E1J2J、5H1、4059 和 9A11 等。一项研究使用 SP142-IHC 分析和 IHC 22C3 分析来评估 TNBC 组织中 PD-L1 染色的一致性,共评估了 135 个样本,其中 62 个样本的结果不一致^[13];其次,标本大小、活检位置、肿瘤的可变成分和免疫微环境等因素也会影响 PD-L1 的检测结果^[14]。

1.2 肿瘤突变负荷

肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)定义为每个 DNA 巨碱基对(mut/Mb)的体细胞突变数。这些突变中的一部分会产生新抗原,有些新抗原具有免疫原性,可导致主要 T 细胞浸润,从而对免疫治疗产生更好的反应。尤其是 TMB $\geq$ 10 mut/Mb 的癌症被称为肿瘤突变高负荷(tumor mutation burden high,TMB-H),乳腺癌中 TMB-H 的发生率约为 5%^[15]。然而,TMB-H 在不同分子亚型之间存在差异,在 TNBC 中比在其他亚型乳腺癌中更普遍。同时 TMB-H 的乳腺癌肿瘤比原发肿瘤更容易发生转移,侵袭性强和晚期乳腺癌肿瘤通常有更高的 TMB,可以产生更多编码的新抗原,增加被同源 T 细胞受体识别机会,增强 T 细胞效应器反应,这可能是决定潜在的 ICI 获益的重要因素^[16]。

在 KEYNOTE-158 试验中,患者接受 Pembrolizumab 治疗,TMB-H 患者的总有效率高达 29%^[17]。但 Dana Farber 研究组的单中心数据显示,在转移性 TNBC 队列中,TMB-H 患者的无进展生存期显著性改善,且 TMB-H 患者对 ICI 反应的可能性要高出 3 倍以上,该研究发现这些肿瘤增加了新抗原负荷和 T 细胞浸润,因此与改善 ICI 反应有关^[18]。KEYNOTE-119 试验对 622 例已接受治疗的转移性 TNBC 患者进行了 Pembrolizumab 与化疗治疗的比较,TMB 与 Pembrolizumab 治疗的 ORR 和 PFS 呈正相关,与化疗无关^[19]。

总的来说,TMB 是转移性乳腺癌免疫治疗反应的一个强有力的预测指标。然而,新抗原刺激有效免疫反应的能力受许多参数的影响,如 HLA-I 基因的突变克隆性、亚克隆性、功能多样性和瘤内异质性均可影响 ICI 疗效。同时,计算真正的新抗原负荷需

要获得包括全外显子组测序、RNA 测序以及对单个患者进行 HLA 分型等^[20]。

1.3 微卫星不稳定性

微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 通常被描述为一种高度可变的表型, 由错配修复缺陷 (mismatch repair deficiency, dMMR) 系统引起^[21]。如果错配修复基因出现问题, 发生突变或表观遗传沉默时, 就会发生 dMMR, 最终导致高微卫星不稳定性 (high microsatellite instability, MSIH), 这可能导致大量新抗原暴露, 从而产生剧烈的抗肿瘤免疫反应^[22-23]。

缺陷错配修复已经在多种癌症中被观察到, 并首次被证明是结直肠癌免疫治疗反应的预测性生物标志物^[24]。KEYNOTE-158 试验表明, 在结直肠癌、胃癌和子宫内膜癌中免疫检查点抑制表现出强劲的反应率^[25]。目前研究观察到 dMMR 的转移性 TNBC 患者对 Nivolumab 治疗有明显反应, 但是除 BRCA 基因缺陷的 TNBC 外, 这两种生物标志物很少出现在大多数乳腺肿瘤中^[26-27]。研究发现, 乳腺肿瘤中 MSIH 发生率约为 1%~2%^[28], dMMR 的总体发生率约为 0.5%~1.5%^[29]。因此, 虽然 MSI 和 dMMR 可以说是对免疫治疗临床反应较成功的预测性生物标志物, 但是鉴于在乳腺癌中的低发生率和缺乏可靠的临床结果数据, 至少目前在乳腺癌中的作用似乎有限。

1.4 肿瘤细胞浸润

近年来, 肿瘤细胞浸润 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 因其简单可行的测定方法而成为一种很有吸引力的生物标志物。TILs 的形态学评估可能有助于选择。具有临床治疗益处的患者, TILs 在乳腺癌亚型中具有高度异质性, TNBC 免疫浸润性最高, 其次是 HER2 阳性和激素受体阳性、HER2 阴性乳腺癌^[30], TILs 较高水平与 TNBC 的无病生存率和 OS 相关, TILs 也可预测 HER2 阳性乳腺癌和 TNBC 对新辅助化疗的反应^[31]。近期发现, TILs 在 ICI 联合化疗的新辅助治疗中也显示了预测价值。例如, 在 II 期双盲安慰剂对照 GeparNuevo 研究中, 174 例早期 TNBC 患者随机接受 Durvalumab 联合标准新辅助化疗, 并在随机化过程中使用基质肿瘤细胞浸润 (stromal tumor infiltrating lymphocytes, sTILs) 作为患者分层的生物标志物。研究表明, 尽管 sTILs 与 Durvalumab 反应没有特异性相关, 但 sTILs 较高的患者显著性提高 PCR 率^[32]。在 HER2 阳性乳腺癌

中, PD-L1 阳性肿瘤患者的 TILs 较高。PANACEA I b~II 期试验中也表明, TILs 较高的肿瘤患者对 Pembrolizumab 加曲妥珠单抗的 ORR 有所提高^[33]。而且, 新辅助治疗后残留疾病的 TILs 与 TNBC 和 HER2 阳性乳腺癌的生存率提高相关^[34]。但在原发性 ER 阳性乳腺癌中 TILs 的常规评估没有作用, 不能用于指导预后, 也不能作为预测性生物标志物^[35]。

同样, 对 IMpassion130 III 期试验的肿瘤样本进行的一项回顾性研究显示, 在中度/高度 TILs 的 PD-L1 阳性肿瘤患者中, Atezolizumab 在 PFS 和 OS 方面具有优势^[36], 说明 TILs 浸润的 TNBC、HER2 阳性乳腺癌对免疫治疗有较好的应答率, 并且可以从免疫治疗中明显获益, 并且支持 TILs 数量应与 PD-L1 测定一起评估将更有临床预后和预测的价值。

2 潜在生物标志物

2.1 外周血中骨髓源性抑制细胞

外周血中骨髓源性抑制细胞 (bone marrow-derived inhibitory cells, MDSCs) 是髓系祖细胞和未成熟髓系细胞的一种亚型, 构成肿瘤微环境中主要的免疫抑制群体, 主要作用为抑制 T 细胞功能, 帮助肿瘤免疫逃逸。研究发现, 乳腺癌患者外周血中循环的 MDSCs 在疾病进程中总是升高的, 并与临床分期和广泛转移呈正相关^[37-38]。此外, 恩替诺他与抗 PD-1 和 CTLA-4 检查点抑制剂联合使用, 观察到粒细胞样 MDSCs 在 TME 中明显抑制, 并明显改善 HER2 转基因乳腺癌小鼠模型的无瘤生存期^[39]。研究表明, 循环中的 MDSCs 可能是乳腺癌疾病进展的潜在生物标志物, 并可作为有效免疫调节治疗的标志物。

2.2 循环肿瘤 DNA

循环肿瘤细胞被认为是基于液体活检来源的生物标志物。基线循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 与肿瘤负荷和增殖相关, 并被认为是转移性癌症患者免疫治疗的预后因素^[40]。在乳腺癌中, I-SPY2 试验分析了新辅助使用含 Pembrolizumab 方案患者的 ctDNA, 并指出 ctDNA 的早期清除与手术时的病理完全缓解呈正相关^[41]; 另一方面, 液体活检为检测血液中反应的生物标志物提供了可能, 如可以从 ctDNA 中估计 MSI 和 TMB。在泛癌队列的预处理血浆样本中, 血液 MSI 和 TMB-H 检测与 ICI 的

治疗后更好的 PFS 相关^[42]。

2.3 靶向淋巴细胞激活基因 3

靶向淋巴细胞激活基因 3 (lymphocytetivation gene 3, LAG3) 是临床靶向的另一种抑制受体, 同时也是目前正在研究的免疫治疗靶点。在免疫突触中, LAG3 被认为与 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR), 特别是 CD3-TCR 在空间上相关, 并通过相似性直接抑制 T 细胞的激活^[43]; 并且发现 LAG3 在乳腺癌组织中上调, 特别是在 HER2 阳性以及肿瘤级别较高的患者中富集, 表示 LAG3 的高表达预示着高度恶性乳腺癌。此外, LAG3 是 T 细胞活化的负调节因子, 可以抑制 T 细胞免疫应答^[44]。因此, LAG3 表达也具有较好的潜在预测价值。

2.4 POLE 和 POLD1 突变

DNA 聚合酶的核酸外切酶域 POLE 和 POLD1 对于 DNA 复制的保真度至关重要。在一项 47 721 例泛癌患者队列中评估了 POLD1 突变, POLE 和 POLD1 突变频率分别为 2.8% 和 1.4%, 并且与 ICIs 的益处相关^[45]。POLE 突变的肿瘤被免疫细胞广泛浸润, 产生大量新抗原, 被视为 ICIs 收益的良好指标。乳腺癌中 POLE 突变肿瘤的发生率低于 3%, 但几乎所有肿瘤都以高 TMB 为特征^[46]。

3 结语与展望

肿瘤治疗已经进入了免疫时代, 然而乳腺癌患者从中获益较少, 需要积极探索生物标志物的作用, 其中 PD-L1、TMB、MIS 及 TILs 表现出预测免疫治疗反应的预测能力, 尤其是在转移性晚期乳腺癌中具有指导意义, 但也需要优化生物标志物测量有效性。此外, LAG3 作为正在研究的抑制性受体靶点, 则可能与 PD-L1 一样可以预测免疫治疗反应, 值得更加深入地挖掘与探究。最近, 一项纳入 1 746 例患者的荟萃研究发现, PD-L1 阳性肿瘤、一线免疫治疗、非肝转移、高 TIL 和 CD8⁺T 细胞浸润水平可以预测对 ICIs 治疗的更好反应, PD-L1 阳性亚组可以从治疗中获得更多的生存益处^[47]。因此, 研究各种预测标志物之间的相关性及联系, 纳入多种标准, 并建立起一套整体的评估系统, 从而更加准确地评估免疫治疗效果也是一个努力方向。

参考文献:

- [1] Arora S, Velichinskii R, Lesh RW, et al. Existing and emerging biomarkers for immune checkpoint immunotherapy in solid tumors[J]. Adv Ther, 2019, 36(10):2638–2678.
- [2] Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets[J]. Nat Rev Drug Discov, 2015, 14(8):561–584.
- [3] Núñez Abad M, Calabuig-Fariñas S, Lobo de Mena M, et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) as immunotherapy biomarker in breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(2):307.
- [4] Rugo HS, Delord JP, Im SA, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(12):2804–2811.
- [5] Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, et al. Overall survival (OS) in KATE2, a phase II study of programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitor atezolizumab (atezo)+trastuzumab emtansine (T-DM1) vs placebo (pbo)+T-DM1 in previously treated HER2+ advanced breast cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30:v104.
- [6] Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, et al. International breast cancer study group and the breast international group. pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(3):371–382.
- [7] Fang J, Chen F, Liu D, et al. Prognostic value of immune checkpoint molecules in breast cancer[J]. Biosci Rep, 2020, 40(7):BSR20201054.
- [8] Ghosh J, Chatterjee M, Ganguly S, et al. PDL1 expression and its correlation with outcomes in non-metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) [J]. Ecancermedicalscience, 2021, 15:1217.
- [9] Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. LBA16 Impassion130: final OS analysis from the pivotal phase III study of atezolizumab+ nab-paclitaxel vs placebo+ nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2020, 31:S1148.
- [10] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a ran-

- domised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10265):1817–1828.
- [11] Qureshi S, Chan N, George M, et al. Immune checkpoint inhibitors in triple negative breast cancer: the search for the optimal biomarker[J]. *Biomark Insights*, 2022, 17: 11772719221078774.
- [12] Núñez Abad M, Calabuig-Fariñas S, Lobo de Mena M, et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) as immunotherapy biomarker in breast cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2):307.
- [13] Rimm DL, Han G, Taube JM, et al. A prospective, multi-institutional, pathologist-based assessment of 4 immunohistochemistry assays for PD-L1 expression in non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(8):1051–1058.
- [14] Liu D, Wang S, Bindeman W. Clinical applications of PD-L1 bioassays for cancer immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):110.
- [15] Merino DM, McShane L. TMB standardization by alignment to reference standards: phase II of the friends of cancer research TMB harmonization project[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15):2624.
- [16] Barroso-Sousa R, Jain E, Cohen O, et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(3):387–394.
- [17] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):1353–1365.
- [18] Barroso-Sousa R, Keenan TE, Pernas S, et al. Tumor mutational burden and PTEN alterations as molecular correlates of response to PD-1/L1 blockade in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(11):2565–2572.
- [19] Winer EP, Lipatov O, Im SA, et al. Association of tumor mutational burden (TMB) and clinical outcomes with pembrolizumab (pembro) versus chemotherapy (chemo) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) from KEYNOTE-119[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38:1013.
- [20] James JL, Balko JM. Biomarker predictors for immunotherapy benefit in breast: beyond PD-L1[J]. *Curr Breast Cancer Rep*, 2019, 11(4):217–227.
- [21] Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8):773–779.
- [22] Motta R, Cabezas-Camarero S, Torres-Mattos C, et al. Immunotherapy in microsatellite instability metastatic colorectal cancer: current status and future perspectives[J]. *J Clin Transl Res*, 2021, 7(4):511–522.
- [23] Poulogiannis G, Frayling IM, Arends MJ. DNA mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome[J]. *Histopathology*, 2010, 56(2):167–179.
- [24] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2509–2520.
- [25] Le DT, Durham N, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349):409–413.
- [26] Kok M, Horlings HM, Snaebjornsson P, et al. Profound immunotherapy response in mismatch repair-deficient breast cancer[J]. *JCO Precision Oncology*, 2017, 1:1–3.
- [27] Mills AM, Dill EA, Moskaluk CA, et al. The relationship between mismatch repair deficiency and PD-L1 expression in breast carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(2):183–191.
- [28] Israel MA, Tierno M, Huang RS, et al. High tumor mutational burden (≥ 10 mut/Mb) is enriched in specific breast cancer pathological subtypes[J]. *Cancer Res*, 2020, 81(suppl 4):PD9–09.
- [29] Horimoto Y, Hlaing MT, Saeki H, et al. Microsatellite instability and mismatch repair protein expressions in lymphocyte-predominant breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(7):2647–2654.
- [30] Baxevanis CN, Fortis SP, Perez SA. The balance between breast cancer and the immune system: challenges for prognosis and clinical benefit from immunotherapies [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 72:76–89.
- [31] Mao Y, Qu Q, Zhang Y, et al. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e115103.
- [32] Loibl S, Untch M, Burchardi N, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8):1279–1288.
- [33] Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3):371–382.
- [34] Dieci MV, Radošević-Robin N, Fineberg S, et al. International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. Update on tumor-infiltrating lymphocytes

- (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2): 16–25.
- [35] El Bairi K, Haynes HR, Blackley E, et al. The tale of TILs in breast cancer: a report from The International Immuno-Oncology Biomarker Working Group[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 150.
- [36] Emens LA, Molinero L, Loi S, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer: biomarker evaluation of the IMpassion130 study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 113 (8): 1005–1016.
- [37] Bergenfelz C, Roxå A, Mehmeti M, et al. Clinical relevance of systemic monocytic-MDSCs in patients with metastatic breast cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(3): 435–448.
- [38] Bergenfelz C, Larsson AM, von Stedingk K, et al. Systemic monocytic-MDSCs are generated from monocytes and correlate with disease progression in breast cancer patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127028.
- [39] Christmas BJ, Rafie CI, Hopkins AC, et al. Entinostat converts immune-resistant breast and pancreatic cancers into checkpoint-responsive tumors by reprogramming tumor-infiltrating MDSCs [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(12): 1561–1577.
- [40] Cabel L, Proudhon C, Romano E, et al. Clinical potential of circulating tumour DNA in patients receiving anti-cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10): 639–650.
- [41] Magbanua MJM, Brown-Swigart L, Hirst GL, et al. Abstract PD2-01: personalized serial circulating tumor DNA(ctDNA) analysis in high-risk early stage breast cancer patients to monitor and predict response to neoadjuvant therapy and outcome in the I-SPY 2 Trial[J]. *Cancer Res*, 2019, 79 (4_Suppl): PD2-01.
- [42] Georgiadis A, Durham JN, Keefe LA, et al. Noninvasive detection of microsatellite instability and high tumor mutation burden in cancer patients treated with PD-1 blockade [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 7024–7034.
- [43] Andrews LP, Marciscano AE, Drake CG, et al. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 80–96.
- [44] Liu Q, Qi Y, Zhai J, et al. Molecular and clinical characterization of LAG3 in breast cancer through 2994 samples [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 599207.
- [45] Wang F, Zhao Q, Wang YN, et al. Evaluation of POLE and POLD1 mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10): 1504–1506.
- [46] He J, Ouyang W, Zhao W, et al. Distinctive genomic characteristics in POLE/POLD1-mutant cancers can potentially predict beneficial clinical outcomes in patients who receive immune checkpoint inhibitor[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(2): 129.
- [47] Zou Y, Zou X, Zheng S, et al. Efficacy and predictive factors of immune checkpoint inhibitors in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920940928.

《肿瘤学杂志》关于论文中基金项目标注的要求

获得基金/课题、计划等资助的论文应在论文首页地脚以“基金项目:”作为标识,注明基金项目名称(标准的书面全称,避免使用不规范的口头缩略语),并在圆括号内注明其项目编号(基金项目批准文号)。

基金项目名称应按照国家有关部门规定的正式名称填写,多项基金应依据基金级别依次列出,其间以“;”隔开。同一基金涉及多个项目,其间以“,”隔开连排,句末不加标点。示例如下:

基金项目:国家自然科学基金(81774233,81602088);“十一五”国家高技术研究发展计划(2006AA05Z102);浙江省教育科学规划课题(2020SCG307)

凡是标注基金项目的论文,在投稿时应同时邮寄体现基金项目名称及批准文号的相关通知复印件(全文),或扫描件其电子文档以附件形式上传至投审稿系统。